Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K.H. Pfeffer

DER EINFLUSS VON PREDNISON AUF DIE HYDROXYPROLINAUSSCHEIDUNG BEI OSTEOPOROSEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen-Eberhard Goullon
aus Berlin

1971

Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K.H. Pfeffer

Der Einfluß von Prednison auf die Hydroxyprolinausscheidung bei Osteoporosen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen-Eberhard Goullon
aus Berlin

Referent: Professor Dr.med. Karl-Heinz Pfeffer

Korreferent: Professor Dipl.-Chem. Dr.rer.nat. Eberhard Liss

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. April 1971

DER EINFLUß VON PREDNISON AUF DIE HYDROXYPROLINAUSSCHEIDUNG BEI OSTEOPOROSEN

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. EINLEITUNG 1

II. VERSUCHSANORDNUNG 6

III. MATERIAL UND METHODE 6

A. Material 6

B. Methode der Hydroxyprolinbestimmung 7

a) Herstellung der Hydroxyprolin-Analyse 7

b) Auswertung der Hydroxyprolin-Analyse 8

IV. ERGEBNISSE 8

V. DISKUSSION 13

VI. ZUSAMMENFASSUNG 15

VII. LITERATURVERZEICHNIS 17

Der Einfluß von Prednison auf die Hydroxyprolinausscheidung bei Osteoporosekranken

I. Einleitung

Beim Cushing-Syndrom und bei der Langzeitgabe von Cortison entstehen unter besonderer Bevorzugung der Wirbelsäule osteoporotische Knochenveränderungen. Die Cortisonapplikation scheint andererseits einen bereits bestehenden osteoporotischen Prozeß anderer Ursache deutlich zu verstärken.

Die Definition der Osteoporose, der häufigsten generalisierten Skeletterkrankung, ist zur Zeit schwierig. Nach Ansicht verschiedener Autoren handelt es sich um eine sogenannte einfache Atrophie (14, 2o, 36). Die Knochenbälkchenstruktur wird reduziert und vergröbert. Als Folge davon entstehen Fischwirbel, Deckplatteneinbrüche und Schenkelhalsfrakturen.
Die häufig beschriebene gleichmäßige Verminderung aller Knochenbestandteile bei der Osteoporose ist jedoch umstritten (18, 32, 36).

Chemische und mikroradiographische Analysen sollen eine Untermineralisation noch bestehender Strukturen (2o, 68, 1o2) sowie auch qualitative Matrixveränderungen ergeben haben (76, 112).

Da Ätiologie und Pathogenese der Osteoporose bis heute nicht eindeutig geklärt sind, hat man zahlreiche, oft widersprüchliche Theorien aufgestellt.

Albright und Mitarbeiter nahmen als Ursache ein Versagen der Osteoblasten an (2).

Dieser Auffassung hält Haas entgegen, daß die alkalische Phosphatase im Blut als Index der Osteoblastentätigkeit bei Osteoporosen normal oder leicht erhöht ist (32).

Ferner schließt Haas aus Untersuchungen von Knochenbiopsien auf einen erhöhten Knochenumsatz mit gesteigertem Abbau bei der Mehrzahl der Osteoporosekranken.

Andere Untersucher postulieren anhand ihrer Forschungsergebnisse eine vermehrte Resorption bei verminderter Knochenneubildung (14, 25, 41, 51 98).

Bei Kalziumstoffwechselbilanzen mit Isotopen fand Burkhardt einen nicht verminderten, bisweilen sogar erhöhten Knochenanbau bei eindeutig erhöhtem Abbau (8).

Zahlreiche Autoren sehen daher die Knochenmatrixtheorie von Albright als verlassen an (1o, 19, 23, 32, 4o).

Viele Arbeitsgruppen stellen eine Kalziumstoffwechselstörung in den Vordergrund (37, 73, 85, 87, 88, 9o). Endogener Kalziummangel soll Knochenauflösung zur Folge haben, um die Homöostase des Kalziumspiegels aufrecht zu erhalten (67, 1o4, 111, 112).

Weitere Forscher halten jedoch auch eine humoral ausgelöste vermehrte Knochenresorption für wahrscheinlich (14, 37, 38, 7o, 73, 78, 1o7).

Eger gibt anhand histologischer Untersuchungen eine Unterteilung in Altersosteoporose, hormonal bedingte Osteoporose, Konsumptionsosteoporose und Malazische Osteoporose an. In allen Fällen soll die

Hemmung der Osteoblastentätigkeit eine wichtige Rolle spielen (18). Bei der hormonal bedingten Osteoporose wird zusätzlich eine tiefgreifende Veränderung der Grundsubstanz beschrieben.
Auch andere Autoren nehmen bei einigen Osteoporoseformen qualitative Veränderungen der Knochenmatrix an (23, 76, 112).

Anhand der oben dargestellten zahlreichen Meinungen zur Ätiologie und zur Definition der Osteoporose muß festgestellt werden, daß endgültige Aussagen zum Problem Osteoporose bisher noch nicht vorliegen.

Für den Kliniker sind die üblichen Methoden zum Nachweis der Osteoporose aus verschiedenen Gründen unbefriedigend. Das Röntgenbild ist vieldeutig und weist oft erst Endzustände des Leidens als gesicherte Fakten der Krankheit auf. Die Biopsie des Knochens stellt besonders für viele ältere Kranke einen Eingriff dar, dem sie sich nur ungern unterziehen.
Unter diesen Umständen bot sich die Bestimmung von Substanzen an, deren Metaboliten am Auf- und vor allem am Abbau des Knochengerüstes beteiligt sind.

Bekanntlich ist das Kollagen ein Hauptbestandteil der Binde- und Stützgewebe. In der Trockensubstanz der Knochen ist Kollagen zu 25% enthalten (44, 77). Da das Skelettsystem 1/5 bis 1/7 des Körpergewichtes beträgt (96), ist der Anteil des Knochenkollagens so hoch, daß Stoffwechselveränderungen der Knochenmatrix gemessen werden können und zwar mit Hilfe der Hydroxyprolinausscheidung im Harn (13).

Hydroxyprolin ist eine Iminosäure und findet sich nahezu ausschließlich in Kollagen. Dort hat es einen Anteil von 13-14% (6, 84). Daneben ist es nur noch in Elastin in Konzentrationen von 1-2% nachweisbar (31, 84).
Aus diesem Grunde ist die Bestimmung von Hydroxyprolin dazu verwendet worden, den Kollagengehalt verschiedener tierischer Gewebe zu ermitteln (84). Es werden 2-3% als freie Iminosäure, der größte Teil jedoch an ein Peptid gebunden, im Harn ausgeschieden (52). Dieses enthält zu gleichen Teilen Prolin und Hydroxyprolin (113).

Zahlreiche Untersucher haben bereits das Urinhydroxyprolin und seine Beziehung zu Erkrankungen des Kollagens erforscht (5, 55, 114).

Die Tatsache, daß nahezu das gesamte Körperkollagen am Aufbau der organischen Knochenmatrix beteiligt ist (13), gab Veranlassung dazu, den Urinhydroxyprolingehalt bei einigen Erkrankungen des Knochens zu bestimmen.
Bei Kindern fanden sich höhere Hydroxyprolinausscheidungen als bei Erwachsenen (46, 71, 114).
Allgemein ist mit steigendem Alter eine Abnahme des Urinhydroxyprolins zu verzeichnen (71, 114).

Burkhardt verwendet die Hydroxyprolinausscheidung zur Diagnostik von Knochenmetastasen im Labor (7).

Auch beim M. Paget lassen sich signifikante Veränderungen der Hydroxyprolinausscheidung nachweisen (30).
Sjoerdsma und Mitarbeiter stellten bei dem Marfan-Syndrom eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung fest (71).

Benoit, Dull und Kivirikko fanden bei Hyperthyreosen eine deutliche Erhöhung der Hydroxyprolinausscheidung (5, 13, 55, 56).
Klein und Mitarbeiter entdeckten eine direkte Korrelation zwischen der alkalischen Phosphatase im Blut und dem Hydroxyprolingehalt im Urin (58).

Bei einem Vergleich zwischen Osteoporosekranken und gesunden Kontrollen gleichen Alters war das freie Hydroxyprolin signifikant erhöht, das gebundene dagegen nicht (71).

Die Aufgabe für die eigenen Untersuchungen entwickelte sich aus der Fragestellung, welchen Effekt zugesetztes Cortison bei Knochengesunden und bei Kranken mit Osteoporosen auf die Hydroxyprolinausscheidung ausübt, d.h. ob Gesunde und Osteoporosekranke gleiche oder unterschiedliche Verhaltensweisen im Kollagenstoffwechsel erkennen lassen.

Aer und Mitarbeiter untersuchten die Hydroxyprolinausscheidung von Ratten unter Cortisongaben und stellten eine verminderte Hydroxyprolinausscheidung fest (1).

Bei der Densiometrie, d.h. der röntgenologischen Kalkgehaltbestimmung im Knochen, sind bei Gesunden nach einer längeren Behandlung mit Glucocorticoiden nur geringe Veränderungen zu erkennen, während bei Osteoporosekranken eine deutliche Kalkabnahme stattfindet (11o). In 75% der Fälle von Langzeitcorticosteroidbehandlung Gesunder trat dagegen keine Demineralisation des Knochens auf (62).

II. Versuchsanordnung

Die Osteoporose wurde röntgenologisch durch Fischwirbelbildungen, Deckplatteneinbrüche und vergröberte Knochenstruktur diagnostiziert. Nur Patienten mit ausgeprägten Krankheitsbildern wurden zu dieser Untersuchung herangezogen. Kein Kranker hatte eine Hyperthyreose. Der Sammelurin wurde unter Toluol aufbewahrt und bis zur Verarbeitung eingefroren.

Während einer dreitätigen Vorperiode wurde jeweils der 24-Stundenurin von zwölf Osteoporosekranken und zwölf normalen Kontrollpersonen auf seinen Hydroxyprolingehalt untersucht.
Dann erhielten die Probanden zehn Tage lang je 40 mg Prednison per os. Während dieser Behandlung wurde der Sammelurin ebenfalls auf seinen Hydroxyprolingehalt untersucht.

Nach dem Absetzen des Prednisons wurde die Untersuchung über drei bis sechs Tage fortgesetzt.

III. Methode nach Prockop und Udenfriend (94)

A. Material

Boratpuffer (61,84 mg Borsäure und 223 mg KCL in 800 ml Aqua dest. mischen, mit KOH auf ph 8,7 einstellen und auf 1 l auffüllen)

Alaninlösung (10 g Alanin in 90 ml Aqua dest. lösen, mit KOH auf ph 8,7 einstellen und auf 100 ml auffüllen)

0,2 n Chloramin-T-Lösung, wird täglich hergestellt.

3,6 n Natriumthiosulfatlösung

Ehrlichs Reagenz (p-Dimethylaminobenzaldehyd)

Harzholzkohle (1o mg Holzkohle mit 2o g Kationenaustauscher (AG 1 - X 8 und 2oo-4oo mesh) mehrmals mit 6 n - HCl waschen und mit Äthanol und Ather trocknen)

Hydroxy-L-prolin

1%ige Phenolphthaleinlösung

1o n und o,1 n KOH

KCl, Konz. HCl

Toluol

3. Methode der Hydroxyprolinbestimmung

a) Herstellung der Hp-Analyse

1. Hydrolyse: 1 ml Urin (beim Leerwert 1 ml Wasser) mit 1 ml Wasser und 2 ml konz. HCl 12 Stunden bei 11o° C hydrolysieren.

2. Fällung von Farbstoffen und Neutralisation:

Die hydrolysierte Probe wird mit Wasser auf 8 ml aufgefüllt, dazu kommt 1 Spatel Harzholzkohle, nach Schütteln 1o Min. bei 5ooo U zentrifugieren. 4 ml des klaren Überstandes werden mit 2 Tropfen 1%iger Phenolphthaleinlösung versetzt, der pH mit 1o n und o,1 n KOH auf 8,7 eingestellt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser auf 8 ml aufgefüllt und mit KCl gesättigt.

3. Hydroxyprolinbestimmung:

Zu den 8 ml kommen 2 ml Boratpuffer und 1 ml Alaninlösung. Dann läßt man 2o Min. lang 2 ml o,2 n Chloramin-T-Lösung zum Oxydieren einwirken. Die Oxydation wird mit 6 ml 3,6 m Na-Thiosulfatlösung beendet, die Lösung erneut mit KCl gesättigt und anschließend mit 1o ml Toluol 2,5 Min. geschüttelt.

Das Toluol wird abgesaugt und verworfen. Dann kommt die Probe 35 Min. in ein siedendes Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird erneut mit 1o ml Toluol 2,5 Min. geschüttelt. 5 ml Toluol aus dem klaren Überstand werden mit 2 ml Ehrlichs Reagenz versetzt. Nach 15 Min. wird im Spektralphotometer bei 56o mμ in 1 cm Kuvetten gegen den Leerwert abgelesen.

B) Auswertung der Hydroxyprolinanalysen

Der Hydroxyprolingehalt wurde anhand einer Eichkurve ermittelt. Diese ist mit reinem Hydroxyprolin (2,5; 5; 1o und 2o mg/1oo ml) aufgestellt worden. Stets wurden Doppelbestimmungen vorgenommen, aus denen der Mittelwert gebildet wurde.

IV. Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Kontrollpersonen verzeichnet. Während der Vorperiode betrug die mittlere tägliche Hydroxyprolinausscheidung 22,7 mg (Schwankungsbreite 8,2 bis 48,8 mg). Bei den zwölf Osteoporosekranken fand sich, wie Tabelle 2 zeigt, eine durchschnittliche tägliche Hydroxyprolinausscheidung von 21,6 mg (Schwankungen von 7,6 bis 5o,o mg).

Unter der Prednisonbehandlung hatten sich in Vorversuchen vor dem 6. Tag keine aussagekräftigen Werte ergeben. Daher sind hier nur die Ergebnisse vom 6. bis 1o. Tag der Prednisonbehandlung verwendet worden.

Bei den Kontrollen sind nun die Werte gegenüber den entsprechenden Ergebnissen der Vorperiode meist deutlich abgefallen.

Die mittlere Hydroxyprolinausscheidung betrug jetzt 1o,9 mg (Schwankungsbreite 2,6 bis 29,4). Diese Verminderung der Hydroxyprolinausscheidung ist signifikant (Tabelle 3).

Bei den Osteoporosekranken dagegen ist während der Corticoidtherapie keine Verminderung der Hydroxyprolinausscheidung zu erkennen. Die durchschnittliche Ausscheidung betrug 25,6 mg/die (Schwankungsbreite 6,1 bis 72,5 mg).

Nach Beendigung der Corticoidgaben ist bei den Kontrollen ein oft nur allmähliches Wiederansteigen der Hydroxyprolinausscheidung in Richtung auf die Ausgangswerte zu verzeichnen. Die mittlere Hydroxyprolinausscheidung betrug jetzt 16,6 mg (Schwankungsbreite 1,9 bis 48,4 mg).

Im Gegensatz dazu fällt bei den Osteoporosefällen eine mäßige Steigerung der Hydroxyprolinausscheidung auf. Die mittlere Ausscheidung lag bei 31,o mg/die (Schwankungsbreite 4,8 bis 129,o mg). Die Zunahme der mittleren Hydroxyprolinausscheidungen bei den Osteoporosekranken ist signifikant.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der statistischen Berechnungen dargestellt.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen das unterschiedliche Verhalten von Kontrollen und Osteoporosen während und nach der Glucocorticoidtherapie besonders anschaulich.

Ergebnisse

Tabelle 1 — Kontrollen

Fall	Alter und Geschlecht	Diagnose	Hydroxyprolin mg/24h														
			Vorperiode			(6.– 10. Tag) unter Prednison					Nachperiode						
			1.	2.	3.	6.	7.	8.	9.	10.	1.	2.	3.	4.	5.	6. Tag	
R.	65 ♀	Herzinsuffizienz, chron. Pyelonephritis	31,4	34,0	41,8	23,0	9,9	14,8	13,8	20,7	19,9	21,0	24,7	24,0	29,7	31,9	
St.	57 ♀	Herzinsuffizienz, chron. Pyelonephritis	16,8	11,9	15,6	6,4	11,4	9,0	5,6	8,3	8,4	21,6	8,5	8,7	10,5	19,6	
H.	68 ♀	Periphere Durchblutungsstörungen, Ulcus cruris	37,8	23,4	30,6	13,6	17,0	12,0	12,8	16,5	17,2	14,4	10,8	31,2	14,6	8,6	
M.	70 ♀	Cerebraler Insult, Herzinsuffizienz	24,0	27,9	33,0	17,7	16,3	10,8	16,1	14,4	16,5	13,3	9,6	17,4	13,8	11,1	
S.	54 ♀	Vertebralis-Syndrom	24,0	19,0	23,4	8,3	6,9	4,2	3,6	6,6	13,2	7,5	6,9	6,4	4,5	12,6	
F.	63 ♂	Allg. Arteriosklerose mit Nephrosklerose	23,2	15,6	22,9	5,7	14,0	13,2	7,0	7,5	12,5	8,9	28,8	29,4	18,5	9,8	
H.	61 ♂	Asthma bronchiale	12,9	12,9	13,3	4,4	5,3	2,0	6,8	4,3	14,0	3,6	28,1	10,2	15,4	11,7	
S.	61 ♂	Periphere Durchblutungsstörungen	12,6	9,5	8,2	7,0	9,1	4,2	7,2	4,6	15,3	21,1	37,0	29,7	27,6	27,0	
A.	66 ♀	Asthmoide Emphysembronchitis	20,3	20,3	19,6	7,6	7,5	9,8	12,0	14,0	10,2	10,5	10,0	14,5	17,5	17,1	
L.	55 ♂	Thrombophlebitis, defektgeheilte Glomerulonephritis	10,2	13,2	25,6	15,2	10,8	7,5	6,2	5,0	2,0	1,9	7,7	3,9	13,9	12,8	
K.	54 ♀	Asthma bronchiale	30,8	33,6	48,8	12,6	15,2	25,8	20,7	29,4	48,4	18,4	25,7	19,0	19,0	----	
K.	40 ♂	Thrombophlebitis, Varicosis	20,6	25,8	22,2	16,0	10,2	9,0	6,8	14,8	27,6	19,2	22,1	----	----	----	

Tabelle 2 — Osteoporosen

Fall	Alter und Geschlecht	Diagnose	Hydroxyprolin mg/24h														
			Vorperiode			unter Prednison (6.– 10. Tag)					Nachperiode						
			1.	2.	3.	6.	7.	8.	9.	10.	1.	2.	3.	4.	5.	6. Tag	
K.	66 ♀	Prim. chron. Polyarthritis, Cystopyel.	31,2	38,7	28,0	29,9	27,0	72,5	46,8	43,4	40,5	66,0	27,6	23,7	21,6	26,6	
S.	75 ♀	Tabes dorsalis, Ulcus cruris	9,6	13,2	24,0	14,4	12,0	18,0	27,0	13,8	4,8	30,6	29,6	65,0	35,7	30,4	
M.	77 ♀	Spondylosis deformans	9,6	7,6	11,6	11,0	13,2	15,6	11,2	6,1	11,8	22,8	24,4	15,1	19,6	12,8	
[illegible]	7[illegible] ♀	Herzinsuffizienz, Diabetes mell.	12,0	15,0	17,0	8,4	11,4	8,0	13,9	10,4	11,5	12,6	14,4	15,0	11,9	16,0	
S.	55 ♀	Polyarthritis rheumatica	28,2	33,5	30,2	32,2	32,4	35,2	26,3	28,9	25,2	27,6	50,7	26,6	25,0	25,2	
S.	77 ♀	Absolute Arrhythmie	15,0	15,0	20,6	20,7	23,4	16,5	13,5	18,7	22,2	22,4	16,0	16,8	23,8	17,0	
[illegible]	[illegible] ♂	Emphysembronchitis	30,0	16,8	25,4	21,0	12,0	18,0	18,5	17,6	43,4	16,8	53,9	34,4	35,9	----	
[illegible]	7[illegible] ♀	Hypertonus	18,4	16,0	14,0	31,2	27,6	26,4	43,0	28,8	36,9	54,0	32,4	27,6	31,2	----	
K.	66 ♂	Herzinsuffizienz, Psoriasis	18,4	19,2	21,5	12,6	18,0	26,8	48,1	37,0	52,3	28,1	33,3	33,5	20,2	19,2	
[illegible]	[illegible] ♀	Vertebralissyndrom	36,0	37,4	50,0	55,8	35,0	48,4	32,2	36,0	33,0	46,5	39,0	38,5	31,9	39,0	
A.	59 ♀	Prim. chron. Polyarthritis, Pyelonephritis	31,2	19,2	15,0	19,2	34,3	54,4	22,0	56,1	35,0	44,8	129,0	44,0	78,0	45,0	
[illegible]	7[illegible] ♀	Asthmoide Emphysembronchitis	17,9	12,4	16,2	19,6	16,5	17,4	13,0	23,6	20,7	15,6	15,7	35,4	17,1	23,0	

Die Tabellen zeigen die Ergebnisse der drei 24-Stundenurine der Vorperiode, dann die Werte vom 6. bis zum 1o. Tag während der Prednisonbehandlung sowie die Ergebnisse nach Absetzen des Präparates. In einem Fall wurden nur drei Tage, in drei Fällen fünf Tage, sonst jedoch sechs Tage lang gemessen.

Die statistische Auswertung und Berechnung der Signifikanz der Differenz der Mittelwerte erfolgte mit dem t-Test (Studentverteilung).

Standardabweichung nach der Formel:

(1) $$s_D = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \sum x \cdot MW}{N - 1}}$$

Signifikanz der Mittelwertdifferenzen:

(2) $$t = \frac{MW_1 - MW_2}{U}$$

(3) $$U = \sqrt{\frac{A}{N_1} + \frac{A}{N_2}}$$

(4) $$A = \frac{\Delta_1 + \Delta_2}{N_1 + N_2 - 2}$$

(5) $$= \sum x^2 - \sum x \cdot MW$$

Tabelle 3

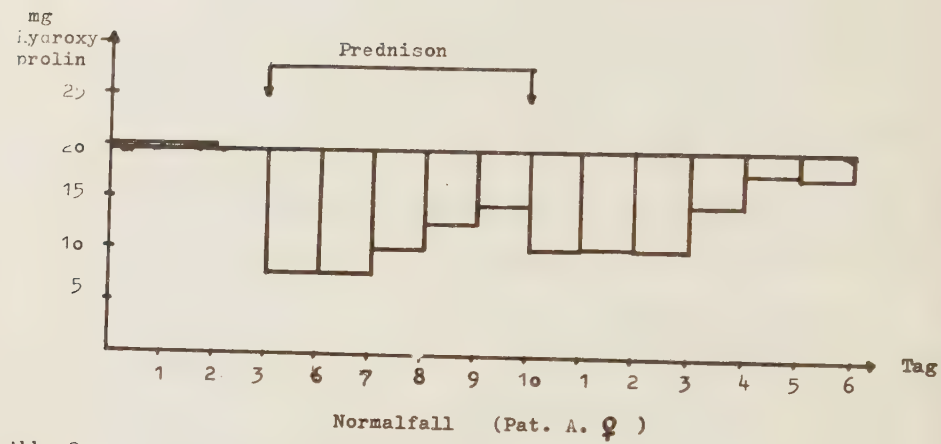
Gesamthydroxyprolin im Urin

	A		B		C		D	E	F	G
	N	M.W.	N	M.W.	N	M.W.	p.	p.	p.	p.
12 Pat. ohne Osteoporose	36	22,7	6o	1o,9	68	16,6	$<$ o,oo1	$<$ o,o2	$<$ o,oo1	$<$ o,oo1
12 Pat. mit Osteoporose	36	21,6	6o	25,6	7o	31,o	$>$ o,1	$<$ o,o1		

A = Vorperiode
B = 6. - 1o. Tag unter Prednison 2o mg/die/per os
C = Nachperiode
D = statist. Vergleich zwischen A und B
E = statist. Vergleich zwischen A und C
F = statist. Vergleich zwischen B der Osteoporosen u. B der Kontrollfälle
G = statist. Vergleich zwischen C der Osteoporosen u. C der Kontrollfälle
p = Wahrscheinlichkeit
N = Anzahl der Einzelmessungen
M.W. = Mittelwert der Einzelmessungen

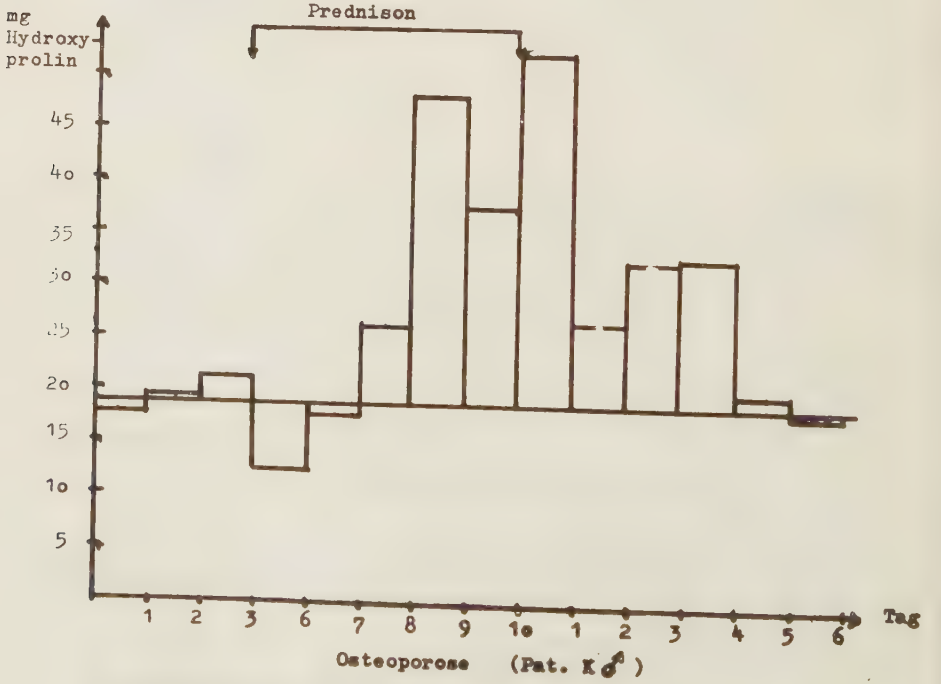
Schema der Hydroxyprolinausscheidung

Abb. 1



Normalfall (Pat. A. ♀)

Abb. 2



Osteoporose (Pat. K ♂)

Die Säulen stellen die Abweichungen von dem in der Vorperiode errechneten Mittelwert dar.

V. Diskussion

Die von Ziff und Mitarbeitern angegebene Menge der Gesamthydroxyprolinausscheidung kann auf Grund der dargestellten Ergebnisse bestätigt werden. Allerdings ist die Schwankungsbreite unserer Werte etwas größer. Unser Mittelwert beträgt 22,7 mg/24 Std. bei einer Standardabweichung von 9,4.

Ferner konnte festgestellt werden, daß die von Aer und Mitarbeitern an Ratten beobachtete Verminderung der Hydroxyprolinausscheidung unter Cortison auch für den Menschen zutrifft.

Wie bereits einleitend dargelegt wurde, stammt das Urinhydroxyprolin aus dem Kollagenabbau.
Man muß daher von einer verminderten Hydroxyprolinausscheidung auf einen verringerten Kollagenabbau schließen. Somit scheint durch Prednison bei den Kontrollen der Kollagenabbau gebremst zu werden. Daraus folgt, daß bei Gesunden (zumindest für die Dauer der Versuche) ein Kollagendefizit nicht zu erwarten ist.

Anders verhalten sich jedoch die Osteoporosen. Da es unter Prednison zu keiner Verminderung der Hydroxyprolinausscheidung kommt, muß angenommen werden, daß der Kollagenabbau unbeeinflußt weitergeht.

Zieht man ferner die hemmende Wirkung von Glucocorticoiden auf die Binde- und Stützgewebesynthese in Betracht, so müßte bei vermindertem Aufbau bei gleichbleibendem Abbau eine negative Kollagenbilanz die Folge sein.

Diese negative Kollagenbilanz könnte somit als Ursache für die Verschlimmerung von bestehenden Osteoporosen unter einer Glucocorticoidtherapie angesehen werden.

Für diese Auffassung spricht auch das unterschiedliche Verhalten während der Nachperiode.

Bei den Gesunden tritt offenbar nach dem Absetzen des hemmenden Agens relativ schnell eine Normalisierung des Kollagenhaushaltes ein, während bei den Osteoporosen der Kollagenabbau weiter hoch bleibt und ein eventuelles Defizit noch erhöht wird.

Die Tatsache, daß der Kollagenumsatz bei Gesunden durch Prednison vermindert wird, während beim Osteoporosekranken offenbar keine Hemmung des Kollagenabbaus eintritt, wirft die Frage nach der Ursache auf.

Möglicherweise ist die organische Matrix osteoporotischer Knochen verändert, da sie auf Glucocorticoide anders reagiert, als die Gesunder.

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang auch die histologischen Untersuchungen von Eger (18).

Bei der sogenannten hormonal bedingten Osteoporose zeigte sich eine tiefgreifende Veränderung der Grundsubstanz, Hinweise auf qualitative Knochenmatrixveränderungen finden sich auch noch bei anderen

Autoren (Frost, Little, Uehlinger). Auffallend ist ferner, daß Stresemann und Krokowski bei ihren densiometrischen Untersuchungen ebenfalls eine unterschiedliche Reaktion gesunder und osteoporotischer Knochen auf Glucocorticoide feststellen konnten.
Bei Osteoporosekranken kam es unter Cortison zu einer meßbaren Calciumabnahme, bei Gesunden dagegen nicht.
Selbst bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden trat in der Mehrzahl der Fälle keine Demineralisation auf, während bereits bestehende Osteoporosen deutlich verschlimmert wurden.

Nach den vorliegenden Untersuchungen sind Kollagenstoffwechselstörungen als wesentliches Merkmal einer Osteoporose anzusehen.

Die von Albright und vielen anderen Autoren angenommene Störung im Aufbau der Knochengrundsubstanz ist jedoch sicher nicht der einzige pathogenetische Faktor.
Wie gezeigt werden konnte, spielen Abbauvorgänge ganz offensichtlich ebenfalls eine bedeutsame Rolle. Dies bestätigt auch die Untersuchungen von Dymling, Jowsey, Little u.a..

VI. Zusammenfassung

Bei vergleichenden Untersuchungen der Hydroxyprolinausscheidung von Gesunden und Osteoporosekranken fiel unter Prednisongaben die Hydroxyprolinausscheidung im Harn bei den Gesunden gegenüber dem Ausgangswert ab und stieg nach dem Absetzen des Mittels allmählich wieder an.

Daraus läßt sich auf eine Hemmung des Kollagenabbaus beim Gesunden schließen.
Bei den Osteoporosekranken schwankten die Hydroxyprolinausscheidungen auch unter Prednison weiter um den entsprechenden Ausgangswert. Im Durchschnitt erschienen sie ein wenig erhöht. Während der Nachperiode fiel ein weiterer Anstieg der Hydroxyprolinausscheidung auf.

Folglich wird bei Osteoporosen unter Glucocorticoidgaben der Kollagenabbau nicht vermindert.

Dieses Verhalten kann als ätiologischer Faktor für die Verstärkung von Osteoporosen im Laufe einer Cortisontherapie angesehen werden. Es weist ferner darauf hin, daß die organische Matrix osteoporotischer Knochen verändert ist, da sie anders auf Glucocorticoide reagiert, als die Gesunder.

VII. Literaturverzeichnis

1. Aer, J., J. Halme, K.J. Kivirikko, O. Laitinen:
Symp. internat. biochim. physiol. tissue conjonctiff., Lyon 1965

2. Albright, F., E. Bloomberg, P.H. Smith:
Trans. Ass. amer. Phys. 55, 298 (1940)

3. Albright, F., E. Reifenstein:
The parathyroid glands and metabolic bone disease, William and Wilkins, Baltimore 1948

4. Bartelheimer, H.:
Internist 11, 551 (1966)

5. Benoit, F.L., G.B. Theil, and R.H. Watten:
Metabolism 12, 1072 (1963)

6. Bowes, J.H., R.G. Elliott and J.A. Moss:
In Nature and Structure of Collagen, Randall, J.T., New York, Academic Press (1953)

7. Burkhardt, H.:
Medical Tribune Jahrgang 4, Nr. 18 (1969)

8. Burkhardt, H.:
Internat. Symp. des Arbeitskreises für Osteologie, Badenweiler, Okt. 1967

9. Copp, D.H., E.J. Cameron, A.L. Cheney, A. Davidson, K.G. Henze:
Endocrinology 70, 638 (1962)

10. Courvoisier, B.:
Praxis 56, 1275 (1967)

11. Czitober, H., W. Schwägerl:
Internat. Symp. des Arbeitskreises für Osteologie, Badenweiler, Okt. 1967

12. Davis, M.E., N.M. Strandjord, L. Lanzl:
J. Amer. med. Ass. 196, 219 (1966)

13. Dull, T.A. and Henneman, P.H.:
New England J. Med 268, 132 (1963)

14. Dymling, J.-F.:
Internist 11, 578 (1966)

15. Eastoe, J.E.:
Biochem. J. 61, 589 (1955)

16. Eastoe, J.E.:
Biochem. J. 65, 363 (1957)

17. Eastoe, J.E., B. Eastoe:
Biochem. J. 57, 453 (1954)

18. Eger, W.:
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 533 (1965)

19. Fraser, R., M. Harrison, K. Ibbertson:
Quart. J. Med. 29, 85 (1960)

20. Frost, H.M.:
J. Bone Jt. Surg. 42 A, 447 (1960)

21. Frost, H.M.:
Henry Ford Hosp. Bull. 10, 35 (1962)

22. Frost, H.M.:
in: Frost, Bone Biodynamics. Little Brown, Boston 1963

23. Frost, H.M.:
in Thomas, Springfield/III (1963)

24. Frost, H.M., A.R. Villanueva, H. Roth:
Henry Ford Hosp. Bull. 8, 228 (1960)

25. Frost, H.M., A.R. Villanueva:
Henry Ford Hosp. Bull. 9/II 97-99 (1961)

26. Frost, H.M., A.R. Villanueva, J.R. Ramser, L. Ilnicki:
Internist 11 (1966), 577

27. Gerber, G.B., G. Gerber and K.J. Altman:
Arch. Biochim. Biophys. 96, 601 (1962)

28. Grassman, W., J. Engel, K. Hannig, H. Hörmann, K. Kühn u. A. Nordwig:
Fortschritte der Chemie organ. Naturstoffe XIII (Herausgeber
L. Zechmeister), Kollagen, 287 (1965)

29. Green, N.M., D.A. Lowter:
Biochem. J. 71, 55 (1959)

30. Gries, G., G. Bublitz, K. Dietrich und J.E. Goullon:
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, 742, 1967

31. Gustavson, K.H.:
Chemistry and Reactivity of Collagen, 82, New York 1956

32. Haas, H.G. :
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 586 (1965)

33. Haas, H.G.:
Knochenstoffwechsel- und Parathyreoideaerkrankungen,
G. Thieme, Stuttgart 1966

34. Haas, H.G.:
Internist 11, 562 (1966)

35. Haas, H.G.:
Symp. der schweiz. Ges. für Endokrinologie, Berlin, Oktober 1967

36. Hamperl, H.:
Lehrbuch der allgem. Pathologie und der patholog. Anatomie, Springer Verlag 24/25. Auflage, 681 (196o)

37. Harrison, M.E., R. Fraser:
J. Endocr. 21, 2o7 (196o)

38. Heany, R.P.:
Amer. J. Med. 6, 878 (1965)

39. Heany, R.P., G.D. Whedon:
J. clin. Endocr. 18, 1246 (1958)

4o. Heany, R.P. G.D. Whedon:
Amer. J. Med. 33, 188 (1962)

41. Heany, R.P.:
In: Dynamic studies of metabolic bone disease, edit. by O.H. Pearso and G.F. Joplin, Oxford: Blackwell 1964

42. Hesch, R.-D.:
Osteoporose, Med. Klin, 63, Nr. 28, 112o (1968)

43. Hoberman:
Yale J. Biol. Med. 22, 341 (195o)

44. Hoppe-Seyler/Thierfelder:
IV/1 Bausteine des Tierkörpers II, 545o

45. Houk, J.C. and Y.M. Patel:
Nature 2o6, 158-16o (1965)

46. Jasin, H.E., C.W. Fink, W. Wise, and M. Ziff:
J. Clin. Invest. 41, 1928 (1962)

47. Jesserer, H.:
Osteoporose, Blaschker, Berlin 1963, S. 23/59

48. Jesserer, H.:
Ciba. Symp. 8, 217 (196o)

49. Jesserer, H.:
Internat. Symp. des Arbeitskreises für Osteologie,
Badenweiler, Oktober 1967

5o. Jesserer, H.:
Praxis 38, 127o (1967)

51. Jowsey, J.:
Amer. J. med. 4o, 485 (1966)

52. Keiser, H.R.:
Ann. Inter. Med. 63, 68o (1965)

53. Keiser, H.R., A. Sjoerdsma:
J. Clin, Invest. 41, 1371 (1962)

54. Kivirikko, K.J.:
Acta physiol. scand. 6o, suppl. 219 (1963)

55. Kivirikko, K.J., M. Koivusalo, O. Laitinen, B.A. Lamberg:
J. Clin. Endocr. and Metabolism, Vol 24, Nr. 2, 222 (1964)

56. Kivirikko, K.J., M. Koivusalo, O. Laitinen, M. Liesmaa:
Acta physiol. cand. 57, 462-467 (1963)

57. Kivirikko, K.J., M. Liesmaa:
Acta endocr. (Kbh.) 27, 441 (1958)

58. Klein, L., F.W. Lafferty, O.H. Pearson and P.H. Curtiss:
Metabolism 13, 272 (1964)

59. Klein, M., A.R. Villanueva, H.M. Frost:
Acta orthop. scand. 35, 171-184 (1965)

60. Klümper, A.:
Internat. Symp. des Arbeitskreises für Osteologie, Badenweiler, Oktober 1967

61. Kohler, H.:
Symp. der Schweiz. Ges. für Endokrinologie, Bern, Oktober 1967

62. Krokowski, E.:
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 607 (1965)

63. Krokowski, E.:
Fortschr. Röntgenstr. 100, 359 (1964)

64. Krokowski, E.:
Dtsch. med. Wschr. 91, 60 (1966)

65. Krokowski, E.:
Münch. med. Wschr. 108, 1288 (1966)

66. Krokowski, E. und E. Haasner:
Med. Klin. 63, 1097 (1968)

67. Kühnau, J.:
Verh. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 24, Hamburg 1967

68. Kuhlencordt, F.:
Internist 11, 552 (1966)

69. Kuschinsky, G., H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme Verlag Stuttgart 189 (1964

70. Lafferty, F.W., G.E. Spencer, O.H. Pearson:
Amer. J. Med. 36, 514 (1964)

71. Lenzi, F., G. Ravenni, M. Rubegni, L. Del Giovane:
Panminerva Medica, Vol. 5 No 6, 155/158 (1963)

72. Leuthard, F.:
Lehrbuch der Physiolog. Chemie, 14. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin 1961, 457/709

73. Lichtwitz, A., S. de Sèze, R. Parlier, P.J. Hioco, L. Miravet, C. Lanham:
Sem. Hôp. Paris 38, 2055 (1962)

74. Little, K.:
Proceedings of European Electron Microscope Conference at Delft, II, 791 (1960)

75. Little, K., M. Kelly, A. Courts:
J. Bone Jt. Surg. 44 B, 503 (1962)

76. Little, K.:
Lancet II, 752 (1963)

77. Losee, F.L., E.A. Neidig, W.C. Hess:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 76, 783 (1951)

78. Lutwak, Ph.D., D. Whedon:
Borden's Rev. Nutr. Res. 23, 45 (1962)

79. Mac Intyre, J.:
Symp. on Thyrocalcitonin and the C-Cells, Royal Postgraduate Medical School, London, July 1967

80. Martin, T.J., C.J. Robinson, J. Mac Intyre:
Lancet I, 900 (1966)

81. Mitoma, C., T.E. Smith:
Fed. Proc. 16, 222 (1957)

82. Munson, P.L.:
Tagung der Schweiz, endokr. Ges., Bern, Oktober 1967

83. Neuman, R.E., M.A. Logan:
J. Biol. Chem. 184, 299 (195o

84. Neuman, R.E., M.A. Logan:
J. Biol. Chem. 186, 549 (195o)

85. Neumann, M.:
Presse méd. 74, 376 (1966)

86. Nordin, B.E.C.:
In: Frost, H.M.: Bone Biodynamics. Little Brown, Boston 1963, S.521

87. Nordin, B.E.C.:
Lancet I, 1o11 (1961)

88. Nordin, B.E.C.:
Amer. J. clin. Nutr. 1o, 384 (1962)

89. Nordin, B.E.C.:
Doc. Geigy, Acta clinica Nr. 2, 74 (1963)

9o. Nordin, B.E.C.:
Verh. dtsch. Ges. Verdau.-u. Stoffwechselkr. 24, Hamburg 1967

91. Noble, R.L.:
In G. Pincus u. K.V. Thiemann: The hormones, Vol II, 65,
New York 195o

92. Peterkofsky, B., S. Udenfriend:
J. biol. Chem. 238, 3966 (1963)

93. Phillippo, M., F. Hinde:
Symp. on Thyrocalcitonin and the C.Cells, Royal Postgraduate
Medical School, London, July 1967

94. Prockop, D.J., S. Udenfriend:
Analyt. Biochim. 1, 228 (196o)

95. Prockop. D.J.:
Fed. Proc. 21, 169 (1962)

96. Rauber-Kopsch:
Anatomie des Menschen, Thieme Verlag Stuttgart Band I, 1o1 (1959)

97. Reynolds, J.J., J.T. Dingle, T.V. Gudmunsson:
Symp. on Thyrocalcitonin and the C-Cells, Royal Postgraduate Medical School, London, July 1967

98. Rich, C., J. Ensinck, H. Fellows:
J. clin. Endocr. 21, 611-623 (1961)

99. Robertson, W. van B.:
J. Biol. Chem. 197, 485 (1952)

1oo. Russel, R.G., G.H. Fleisch:
Symp. on Thyrocalcitonin and the C-Cells, Royal Postgraduate Mecial School, London, July 1967

1o1. Sakata, R.:
Kumamoto med. J. 13, 41 (196o)

1o2. Schenk, R.:
Internat. Symp. des Arbeitskreises für Osteologie, Badenweiler, Oktober 1967

1o3. Schwarz, G.:
Fortschr. Med. 22, 853 (1964)

1o4. Schwarz, G.:
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 887 (1965)

1o5. Sinko, H., J. Sävelä, F. Kulonen:
Acta endocr. (Kbh.) 31, 113 (196o)

1o6. Sjoerdsma, A., D.J. Prockop:
J. Clin. Invest. 4o, 843 (1961)

107. Spencer, H., J. Menczel, J. Lewin, J. Samachson:
Amer. J. Med. 37, 223 (1964)

108. Stetten, M.R.:
J. Biol. Chem. 181, 31 (1949)

109. Stetten, M.R., R. Schoenheimer:
J. Biol. Chem. 153, 113-132 (1944)

110. Stresemann, E., E. Krokowski:
Persönl. Mitt.

111. Uehlinger, E.:
Internat. Symp. des Arbeitskreises für Osteologie, Badenweiler, Oktober 1967

112. Uehlinger, E.:
Verh. dtsch. Ges. Verdau.-u. Stoffwechselkr., 24, Hamburg 1967

113. Westall, R.G.:
Biochem. J. 60, 247 (1955)

114. Ziff, M., A. Kibrick, E. Dresner, H.J. Gribetz:
J. Clin. Invest. 35, 579/586 (1956)

Für die bei der Durchführung dieser Arbeit zuteilgewordene Unterstützung bin ich Herrn Prof. Dr.med. K.H. Pfeffer, Ärztlicher Direktor und Chefarzt der I. Inneren Abteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses, zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 14.1o.1941 wurde ich als erstes Kind des Kaffeepflanzers Gerhard Goullon und seiner Ehefrau Ilse in Berlin geboren. Mein Vater fiel 1945.

Von 1948 bis 1954 besuchte ich die Grundschule, anschließend bis zur Reifeprüfung am 2.3.1961 die Eckener-Schule in Berlin-Mariendorf.
Danach studierte ich an der Freien Universität Berlin Humanmedizin, wo ich am 5.1o.1967 die ärztliche Prüfung ablegte.

Am 25.2.1966 heiratete ich die Justizangestellte Ursula Mante. Wir haben ein Kind.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich zunächst an einer Klinik für physikalische Medizin, danach in der Pathologie, dann auf einer internen Intensivabteilung, anschließend auf einer chirurgischen Wachstation und schließlich in einer geburtshilflich-gynäkologischen Klinik.

Zum 3.11.1969 erhielt ich die Approbation. Seitdem bin ich als chirurgischer Assistenzarzt im Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhaus Berlin tätig.

Seit 1965 arbeite ich unter Aufsicht von Prof. Dr. Pfeffer im Städt. Auguste-Viktoria-Krankenhaus an meiner Dissertation über Eiweißstoffwechselstörungen des Knochens.

Jürgen-Eberhard Goullon